

38. – № 4. – P. 243–250.

14. Navarro, J. A. R. Simple 1:1 and 1:2 complexes of metal ions with heterocycles as building blocks for discrete molecular as well as polymeric assemblies / J. A. R. Navarro, B. Lippert // *Coord. Chem. Rev.* – 2001. – Vol. 222. – № 1. – P. 219–250.

15. César, V. Chiral N-heterocyclic carbenes as stereodirecting ligands in asymmetric catalysis / V. César, S. Bellemin-Lapontaz, L. H. Gade // *Chem. Soc. Rev.* – 2004. – Vol. 33. – № 9. – P. 619–636.

16. Sterically Demanding, Bioxazoline-Derived N-Heterocyclic Carbene Ligands with Restricted Flexibility for Catalysis / G. Altenhoff [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – № 46. – P. 15195–15201.

17. Zhou, H. C. Metal–Organic Frameworks (MOFs) / H. C. Zhou, S. Kitagawa // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43. – № 16. – P. 5415–5418.

18. Würtz, S. Surveying Sterically Demanding N-Heterocyclic Carbene Ligands with Restricted Flexibility for Palladium-catalyzed Cross-Coupling Reactions / S. Würtz, F. Glorius // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – Vol. 41. – № 11. – P. 1523–1533.

19. Optical, Structural, and Electrical Properties of Aromatic Triphenylamine-Based Poly(azomethine)s in Thin Layers / M. Palewicz [et al.] // *Act. Phys. Polon. A.* – 2012. – Vol. 121. – № 2. – P. 439–444.

20. Yang, C. J. Conjugated aromatic poly(azomethines). 1. Characterization of

structure, electronic spectra, and processing of thin films from soluble complexes / C. J. Yang, S. A. Jenekhe // *Chem. Mater.* – 1991. – Vol. 3. – № 5. – P. 878–887.

21. Polyconjugated Azomethine Layers by Sequential Condensation of α,α' -Dialdehyde-oligothiophenes and 4,4'-Diamino-diphenylenes on ITO/Glass Electrodes / G. Zotti [et al.] // *Chem. Mater.* – 2002. – Vol. 14. – № 11. – P. 4550–4557.

22. Small-molecule azomethines: organic photovoltaics via Schiff base condensation chemistry / M. L. Petrus [et al.] // *J. Mater. Chem. A.* – 2014. – Vol. 2. – № 25. – P. 9474–9477.

23. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt [et al.] // *J. Comput. Chem.* – 1993. – Vol. 14. – № 7. – P. 1347–1363.

24. Huzinaga, S. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga, J. M. Andzelm, M. Klobukowski. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 426 p.

Адрес для корреспонденции

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова 13,

Институт физико-органической химии

Национальной академии наук Беларуси,

тел +375-17-2841600,

моб. +375-29-6228644,

e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by,

Дикусар Е. А.

Поступила 04.04.2017 г.

К. И. Проскурина, О. А. Евтифеева

МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВАЛИДАЦИОННЫХ ПАРАМЕТРОВ МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРАМФЕНИКОЛА МЕТОДОМ ПОКАЗАТЕЛЯ ПОГЛОЩЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В варианте метода показателя поглощения экспериментально изучены валидационные параметры спектрофотометрической методики количественного определения хлорамфеникола в субстанции. Осуществлена квалификация спектрофотометра и кювет согласно требованиям Государственной Фармакопеи Украины. Теоретически рассчитаны характеристики и критерии приемлемости методики количественного определения хлорамфеникола: номинальная концентрация вещества в растворе по методике, номинальная оптическая плотность и требования к ее минимальному значению, максимальная неопределенность методики анализа. Экспе-

риментально изучены валидационные параметры методики количественного определения хлорамфеникола в субстанции: специфичность, линейность, правильность, сходимость. Рассчитанные величины a , RSD_0 и r соответствуют требованиям к параметрам линейной зависимости. По результатам исследования параметра правильности систематическая погрешность составила $\delta=0,23\%$, что соответствует требованиям $\delta \leq 0,67\%$; параметра сходимости – относительный доверительный интервал $\Delta_{intra}=0,51\%$ не превышает критическое значение $\Delta_{intra} \leq 2,00\%$. Полученные данные позволяют сделать вывод, что при проведении контроля за параметрами спектрофотометра, кюветной разницы, правильности оптической плотности и результатов ее сходимости даже при низком значении номинальной оптической плотности методика характеризуется хорошей воспроизводимостью.

Ключевые слова: спектрофотометрия, удельный показатель поглощения, валидация, хлорамфеникол.

ВВЕДЕНИЕ

Метод спектрофотометрии в варианте метода показателя поглощения (МПП) широко используется в контроле качества фармацевтических субстанций в соответствии с международными фармакопеями [1–3]. МПП характеризуется простотой исполнения, экономичен во времени и не требует применения стандартных образцов. Однако с метрологической точки зрения МПП имеет ряд недостатков. МПП всегда характеризуется межприборной систематической погрешностью, требует высокого уровня оборудования и обязательной его квалификации [4].

Сегодня МПП получил широкое применение в фармакопейном анализе благодаря введению систем качества результатов анализа, квалификации оборудования. В настоящее время МПП рекомендуется Государственной Фармакопеей Украины (ГФУ) не только для количественного анализа 10 фармацевтических субстанций [5], но и для 21 вида лекарственного растительного сырья [5, 6]. Разработана стандартная процедура валидации спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в варианте МПП [7, 8], которая успешно апробирована на методиках количественного анализа фармацевтических субстанций преднизолона, рибофлавина и таблеток парацетамола [4, 9, 10].

Целью нашей работы является практическое исследование и метрологическая оценка валидационных параметров методики количественного определения хлорамфеникола в фармацевтической субстанции методом спектрофотометрии в варианте МПП. Работа выполнена в рамках апробации стандартизированной процедуры

валидации спектрофотометрических методик количественного определения в варианте МПП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследований использовали стандартный образец хлорамфеникола Государственной Фармакопеи Украины, № 11/1-3691 от 19.12.2014 г. и реактивы, которые отвечают требованиям ГФУ [5].

Аналитические приборы: спектрофотометр SPECORD 200, аналитические весы AB 204 S/A METTLER TOLEDO. Для работы использовали мерную посуду класса А, которая соответствует требованиям ГФУ [5].

Методика количественного определения хлорамфеникола.

0,100 г субстанции растворяют в воде P и доводят объем раствора этим же растворителем до 500,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой P до объема 100,0 мл. Оптическую плотность полученного раствора измеряют в максимуме при длине волны 278 нм.

Содержание хлорамфеникола вычисляют, используя удельный показатель поглощения, равный 297.

Компенсационный раствор – вода P .

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии со статьей ГФУ «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения корректных результатов при спектрофотометрическом анализе в варианте МПП особое значение имеет квалификация оборудования. В соответствии

с требованиями ГФУ изучены квалификационные параметры для спектрофотометра SPECORD 200. Полученные результаты

при квалификации спектрофотометра представлены в таблице 1 и полностью соответствуют требованиям ГФУ [5].

Таблица 1 – Результаты поверки квалификационных характеристик спектрофотометра SPECORD 200

№	Квалификационная характеристика спектрофотометра	SPECORD-200		Критерии приемлемости
1	Правильность шкалы длин волн: УФ-область (<400 нм)	± 1 нм		± 1 нм
2	Правильность шкалы оптической плотности A (ΔA_r) – 0,06 г/л раствор калия дихромата P [5]	$\Delta A_{cp.}$:	$\Delta A_{cp.} \%$:	$\pm 0,01A$, что соответствует:
		-0,0007	-0,11	1,35% (235 нм)
		0,0016	0,17	1,2% (257 нм)
		0,0023	0,75	3,14% (313 нм)
		0,0026	0,42	1,6% (350 нм)
		-0,0085	-0,89	1,3% (430 нм)
3	Сходимость оптической плотности:			
3.1	Измерение при каждом новом заполнении кюветы ($n=30$)	$S_{Ac,r}=0,20\%$		$S_{Ac,r} \leq 0,25\%$
3.2	Измерение без вынимания кюветы ($n=30$)	$S_{Ar}=0,03\%$		$S_{Ar} \leq 0,1\%$
4	Предельный уровень рассеянного света [5]: Оптическая плотность раствора 12 г/л калия хлорида P (кювета 1 см)	$A_{cp.,198 \text{ нм}}=2,4675$		$A_{198 \text{ нм}} > 2$
5	Квалификация кювет (1 см): – толщина слоя – кюветная разность δ_{dif} на компенсационном растворе – разность оптических плотностей раствора калия дихромата P ($\lambda=257$ нм) в исходной кювете и повернутой на 180°	Кюветы $A:B$ $A=B=0,999$ см $\Delta A=0,00014$ $A_{cp.,1}=0,8925$ $A_{cp.,2}=0,8920$ $\Delta A=0,05\%$		$\pm 0,005$ см $\leq 0,002$ ед. A $\leq 0,25\% A$

Предварительно теоретически, учитывая допуски содержания $B = \pm 2\%$, были рассчитаны критерии приемлемости методики количественного определения хлорамфеникола: максимально допустимая полная неопределенность – $\max \Delta A_s$ (%), максимальная систематическая погрешность – $\max \delta$ (%), критическое значение остаточного стандартного отклонения – RSD_0 (%), минимальное значение индекса корреляции – $\min R^2_c$, критическое значение практической неопределенности свободного члена линейной зависимости – $\max a$ (%) (таблица 2). Для поэтапного контроля корректности полученных результатов в течение эксперимента также были рассчитаны дополнительные характеристики и критерии приемлемости: концен-

трация анализируемого вещества, которая соответствует номинальной концентрации испытуемого раствора по спецификации – C_{nom} (мг/100мл), номинальная оптическая плотность – A_{nom} , минимальное значение номинальной оптической плотности – $\min A_{nom}$, критическое значение неопределенности показателя поглощения – $\max \delta_A$ (%).

В случае анализа фармацевтической субстанции $\max \Delta A_s$ связана с верхним допуском содержания B_{pr} % соотношением $\max \Delta A_s = B = B_{pr} - 100 = 2,00$ %.

Величину C_{nom} рассчитывали, учитывая номинальную навеску фармацевтической субстанции хлорамфеникола (m_{nom} , г), номинальное содержание в испытуемой пробе хлорамфеникола (X , %), потери в массе

Таблица 2 – Критерии приемлемости методики количественного определения хлорамфеникола методом МПП

Наименование	$B, \%$	$\max \Delta_{A_s} \%$	$\max \delta, \%$	$RSD_0 \%$	$\min R_c^2$	$\max a, \%$	
Хлорамфеникол	2,00	2,00	0,64	0,75	0,99703	2,92	
Дополнительные характеристики и критерии приемлемости методики							
Наименование	Допуски, %	λ ,нм	$A_{1cm}^{1\%}$	C_{nom} , мг/100мл	A_{nom}	$\min A_{nom}$	$\max \delta_A, \%$
Хлорамфеникол	98-102	278	297	1,990	0,591	1.00	2.40

при высушивании (LOD , %) и разбавление (Dil), по формуле [7]:

$$C_{nom} = [m_{nom} \times (100 - LOD)] \times Dil \times (Cont_{nom} / 100),$$

$$C_{nom} = [0,1 \times (100 - 0,5)] \times 0,0002 \times (100 / 100) = 1,990 \text{ мг/100 мл}$$

Из таблицы 2 видно, что значение номинальной оптической плотности хлорамфеникола $A_{nom} = 0,591$ ($A_{nom} = A_{1cm}^{1\%} \cdot C_{nom}$, $A_{nom} = 297 \times 0,00199 = 0,591$) не соответствует требованиям к минимальному значению номинальной оптической плотности:

$$A_{nom} \geq \frac{2}{\max \Delta_{As}}, \text{ в нашем случае:}$$

$$\min A_{nom} \geq \frac{2}{\max \Delta_{As}} = \frac{2}{2} = 1,00.$$

Учитывая оценку параметра правильности шкалы оптической плотности спектрофотометра SPECORD – 200 (таблица 1) $\Delta A = 0,004$ ед., неопределенность показателя поглощения составляет

$$\delta_A = \sqrt{2} \frac{100 \times \Delta A}{A_{nom}} = 1,05\% \leq \max \delta_A = 2,40\%.$$

Как видно, в данном случае неопределенность показателя поглощения не влияет на величину полной неопределенности результатов анализа.

Прогноз полной неопределенности результатов анализа. Требования к полной неопределенности результатов анализа (Δ_{As} , %), выраженной как односторонний доверительный интервал с вероятностью 95%, исходя из допусков содержания фармацевтической субстанции (98,0%–102,0%): $\Delta_{As}(\%) \leq \max \Delta_{As} = B = 2\%$. Полная относительная неопределенность анализа (Δ_{As}^2 , %) в случае МПП имеет следующий вид [7, 8]:

$$\Delta_{As}^2 = \delta_{noise}^2 + \Delta_{FAO}^2 + \Delta_{SP}^2 + \delta_{cal}^2 \leq \max \Delta_{As}^2,$$

где δ_{noise} – неопределенность, вносимая примесями и вспомогательными веществами,

Δ_{FAO} – неопределенность конечной аналитической операции,

Δ_{SP} – неопределенность пробоподготовки,

δ_{cal} – неопределенность градуировки.

Требования к растворителю. При определении хлорамфеникола в качестве растворителя используется вода Р. Оптическая плотность растворителя, измеренная против воздуха при длине волны

278 нм, менее 0,2. Оптическое поглощение компенсационного раствора (A_{blank}) с рандомизацией кюветы не менее трех раз составляет: $A_{blank} = 0,0011$, $A_{nom} = 0,591$.

Вклад фонового поглощения составил $\delta_{exc} = \frac{0,0011}{0,591} \times 100 = 0,19\%$, что не превышает

максимально допустимую неопределенность анализа.

Специфичность. Проверку специфичности проводили, оценивая неопределенность, связанную с фоновым поглощением (δ_{noise} %) при аналитической длине волны, сравнивая с максимально допустимой неопределенностью анализа $\max \Delta_{As}$. В случае фармацевтической субстанции хлорамфеникола, величина фонового поглощения должна соответствовать соотношению:

$$\delta_{noise} = \delta_{imp} \leq 0,32 \times \max \Delta_{As} = 0,64\%.$$

В нашем случае соотношение выполняется:

$$\delta_{noise} = \frac{\sum_{i=1}^k A_{imp,i}}{A_{nom}} = \frac{0,5 + 0,01 + 0,1}{0,591} = 0,61\%.$$

Далее осуществлена оценка неопределенности пробоподготовки (Δ_{SP}) методики (таблица 3), которая включает в себя неопределенность взятия навески и разведения (учитывая требования ГФУ к мерной посуде) [5]. Требование незначимости величины Δ_{SP} по сравнению с максимально допустимой неопределенностью результатов анализа выполняются: $\Delta_{SP} = 0,57\% \leq 0,32 \times \max \Delta_{As} = 0,32 \times 2,0\% = 0,64\%$.

При прогнозе неопределенности конечной аналитической операции использовали значение $\Delta_{FAO} = 0,49\%$, которое было получено в рамках большого межлабораторного эксперимента [12].

Неопределенность градуировки (δ_{cal}) связана с различием оптической плотности на разных спектрофотометрах и с отклонением калибровочного графика от прямо пропорциональной зависимости оптической плотности от концентрации [12]: $\delta_{cal}^2 = \delta_A^2 + \delta_{line}^2$. В свою очередь

$$\delta_{line} = \left| \frac{a \times (100 - 98)}{98} \right| = \left| \frac{0,49 \times (100 - 98)}{98} \right| = 0,01\%$$

$$\delta_{cal} = \sqrt{\delta_A^2 + \delta_{line}^2} = \sqrt{1,046^2 + 0,01^2} = 1,05\%$$

Таблица 3 – Оценка неопределенности пробоподготовки методики количественного определения хлорамфеникола

Операция пробоподготовки	Параметр	Неопределенность, %
Взвешивание на аналитических весах, г	0,100	0,2 мг/100 мг×100 = 0,20
Доведение растворителем до объема мерной колбы 1, мл	500,00	0,07
Взятие аликвоты, мл	10,00	0,50
Доведение растворителем до объема мерной колбы 2, мл	100,00	0,12
Неопределенность пробоподготовки (Δ_{sp}), %	$\Delta_{sp} = \sqrt{0,20^2 + 0,07^2 + 0,50^2 + 0,12^2} = 0,57\%$	

Полную прогнозируемую неопределенность результатов анализа рассчитывали по соотношению: $\Delta_{As} = \sqrt{\delta_{noise}^2 + \Delta_{FAO}^2 + \Delta_{sp}^2 + \delta_{cal}^2} = \sqrt{0,61^2 + 0,49^2 + 0,57^2 + 1,05^2} = 1,43\% \leq 2,00\%$

Прогнозируемая полная неопределенность результатов анализа количественного определения хлорамфеникола в фармацевтической субстанции не превышает максимально допустимую неопределенность методики анализа $\max \Delta_{As}$.

Линейность. Изучение линейности проводили на 9 точках. Для расчетов использо-

вали величины: C_{nom} и A_{nom} . В связи с тем, что концентрации и аналитические сигналы целесообразно приводить в нормализованных координатах, рассчитаны следующие величины: $X_i(\%) = 100 \cdot C_i / C_{nom}$, $Y_i(\%) = 100 \cdot A_i / A_{nom}$, $Z_i(\%) = 100 \cdot Y_i / X_i$. Построен график линейной зависимости Y_i от X_i ($Y = b \cdot X + a$), который представлен на рисунке 1.

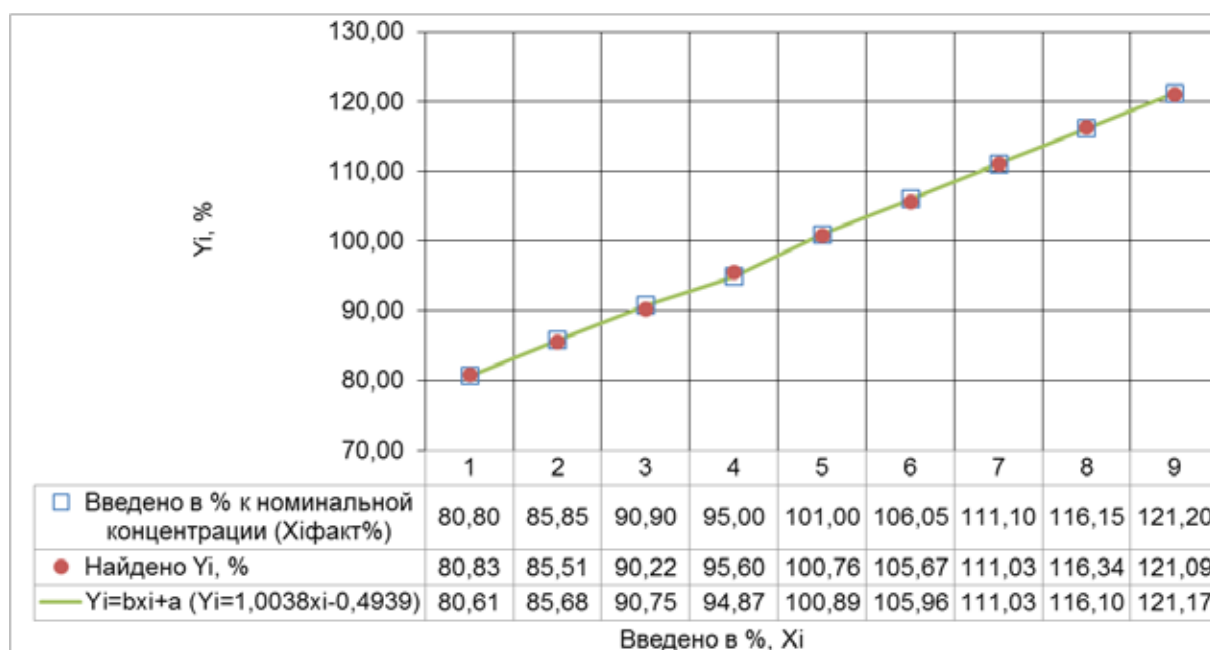


Рисунок 1 – Линейная зависимость оптического поглощения от концентрации хлорамфеникола в нормализованных координатах

Расчеты параметров линейной зависимости проводили методом наименьших квадратов. Результаты расчетов - величины b , s_b , a , s_a , RSD_0 и r – представлены в таблице 4. Из таблицы видно, что требования к параметрам линейной зависимости выполняются.

Правильность и сходимость. Из табли-

цы 5 видно, что методика характеризуется правильностью: систематическая погрешность $\delta = 0,23\%$, что соответствует требованиям $\delta \leq 0,67\%$, и сходимостью: относительный доверительный интервал $\Delta_{intra}, \% = t(95\%, 8) \cdot S_z = 1,8595 \cdot S_z = 0,51\%$, что не превышает критическое значение для сходимости результатов $\Delta_{intra}, \% \leq \max \Delta_{As} = 2,00\%$.

Таблица 4 – Метрологические характеристики линейной зависимости

Величина	Значение	Критерии (для допусков 98–102%, количество точек 9)	Вывод (соответствует/не соответствует)
b	1,0038	-	-
s_b	0,0099	-	-
a	0,49%	статистическая незначимость $a \leq t(95\%, g-2) \times s_a = 1,89 \times s_a = 1,89 \times 1,0119 = 1,91\%$	соответствует
		практическая незначимость $ a_{\delta A} \leq \max \delta_A = 0,71 \times \max \Delta_{As} = 0,71 \cdot 2 = 1,42\%$	соответствует
		$\max a = 2,92\%$	соответствует
s_a	1,0119	-	-
RSD_0	0,39%	$RSD_0 \leq 0,75\%$	соответствует
r	1,0000	$\min R^2_c = 0,99703$	соответствует

Таблица 5 – Результаты анализа модельных растворов и их статистическая обработка

№ модельного раствора	Введено в % к номинальной концентрации ($Xi_{факт} \%$)	Среднее значение оптической плотности, A ($A_{1cm}^{1\%}=297, \lambda=278 \text{ нм}$)	Найдено в % к номинальной концентрации ($Yi, \%$)	Найдено в % к введенному $Zi=100 \cdot (Yi/Xi)$
1	80,80	0,4839	80,83	100,03
2	85,85	0,5120	85,51	99,61
3	90,90	0,5402	90,22	99,25
4	95,00	0,5724	95,60	99,64
5	101,00	0,6033	100,76	99,76
6	106,05	0,6327	105,67	99,64
7	111,10	0,6648	111,03	99,94
8	116,15	0,6966	116,34	100,17
9	121,20	0,7250	121,09	99,91
среднее $Z, \%$				99,77
относительное стандартное отклонение $Sz, \%$				0,28
относительный доверительный интервал $\Delta_{intra}, \%=t(95\%, 8) \cdot Sz=1,8595 \cdot Sz$				0,51
критическое значение для сходимости результатов $\Delta_{intra}, \% \leq 2,00$				2,00
систематическая погрешность δ				0,23
критерий неопределенности систематической погрешности				соответствует
1) $\delta \leq \frac{\Delta_{\delta}}{\sqrt{9}} = \frac{2}{3} = 0,67$				
2) если не выполняется 1), то $\delta \leq 2$				
общий вывод о методике				корректна

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментально изучены валидационные параметры методики количественного определения хлорамфеникола в фармацевтической субстанции методом спектрофотометрии в варианте метода показателя поглощения: специфичность, линейность, правильность, сходимость.

Оценка экспериментально полученных валидационных характеристик мето-

дики количественного определения хлорамфеникола в фармацевтической субстанции методом показателя поглощения позволяет сделать вывод, что при проведении контроля за параметрами спектрофотометра, кюветной разницы, правильности оптической плотности и результатов ее сходимости даже при низком значении номинальной оптической плотности методика характеризуется хорошей воспроизводимостью.

SUMMARY

K. I. Proskurina, O. A. Evtifeeva
METROLOGICAL EVALUATION
OF VALIDATION PARAMETERS
OF SPECTROPHOTOMETRIC
QUANTITATIVE DETERMINATION
METHOD OF CHLORAMPHENICOL BY
ABSORPTION COEFFICIENT METHOD

Validation parameters of spectrophotometric assay method of chloramphenicol quantitative determination in the substance have been experimentally studied in the variation method of absorption coefficient. Qualification of the spectrophotometer and cells have been performed according to the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU). Characteristics and criteria of acceptability of chloramphenicol quantitative determination have been theoretically calculated: nominal concentration of the substance in a solution by the method, nominal absorbancy and requirements to its minimum value, maximum uncertainty of the analysis method. Validation characteristics of spectrophotometric chloramphenicol quantitative determination in the substance have been evaluated: specificity, linearity, accuracy, convergence. Calculated values a , RSD_0 and r comply with requirements to the parameters of linear dependence. According to the results of studying the accuracy parameter systematic error made $\delta=0,23\%$, which corresponds to $\delta\leq 67\%$; the convergence parameter - relative confidence interval $\Delta_{intra}=0,51\%$ does not exceed the critical value of convergence results $\Delta_{intra}\leq 2,00\%$. The obtained data allow us to conclude that the method is characterized by good reproducibility while conducting control of the spectrophotometer parameters, cells difference, accuracy of absorbancy and results of its convergence even at low value of nominal absorbancy.

Keywords: spectrophotometry, specific absorption coefficient, validation, chloramphenicol.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2008. – 2416 p.
2. British Pharmacopoeia [Электронный ресурс] / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2009. – Vol. 1. – P. 10952. – Режим доступа: [http:// www.pharmacopoeia.co.uk](http://www.pharmacopoeia.co.uk). – Дата доступа: 20.02.2017.

4. Evtifeeva, O. A., Proskurina, K. I., Ganeva, E. V. et al. Pharm Chem J (2016) 49: 847. doi:10.1007/s11094-016-1385-2.

5. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1 – 1128 с.

6. Гризодуб, А. И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов / А. И. Гризодуб, О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина // Фармаком. – 2012. – № 3. – С. 7–30.

7. Стандартизованная процедура валидации спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в варианте метода показателя поглощения. Сообщение 1 / А. И. Гризодуб [и др.] // Фармаком. – 2014. – № 1. – С. 29–39.

8. Стандартизованная процедура валидации спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в варианте метода показателя поглощения. Сообщение 2. / А. И. Гризодуб [и др.] // Фармаком. – 2014. – № 2. – С. 45–54.

9. Yevtifeieva, O. Research of validation parameters of the method of quantitative determination of riboflavin by specific absorbance // O. Yevtifeieva, K. Proskurina, K. Dynnyk / News of Pharmacy. – 2014. – № 1 (77). – С. 44–48.

10. Yevtifeieva, O. A. Evaluation of metrological characteristics of spectrophotometric quantitative determination of paracetamol in tablets by specific absorbance / O. A. Yevtifeieva, K. I. Proskurina / News of Pharmacy. – 2014. – № 4 (80). – С. 25–31.

11. Гризодуб, А. И. Применение спектрофотометрии в контроле качества лекарственных средств // В кн.: «Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств». Под редакцией член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. – Харьков: изд. «НТМТ». – Т. 1. – 2011. – С. 92–202.

12. Гризодуб, А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля

качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // В кн.: «Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств». Под редакцией член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. – Харьков: изд. «НТМТ». – Т. 3. – 2011. – С. 934–1063.

Адрес для корреспонденции:

61002, Украина,
г. Харьков, ул. Пушкинская, 53,
Национальный фармацевтический университет,
тел. +380-57- 706-30-71,
ksenapharm@yahoo.com,
Проскура К. И.

Поступила 10.03.2017 г.

В. М. Ёршик, А. И. Жебентяев, О. А. Ёршик, В. И. Фадеев, М. Ю. Емельянов

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОКСИЛАМИНА СУКЦИНАТА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Разработана методика количественного определения доксиламина сукцината, предназначенная для проведения теста «Растворение». Методика основана на использовании производной спектрофотометрии, что позволяет исключить влияние компонентов матрицы на результаты количественного определения доксиламина сукцината в средах растворения.

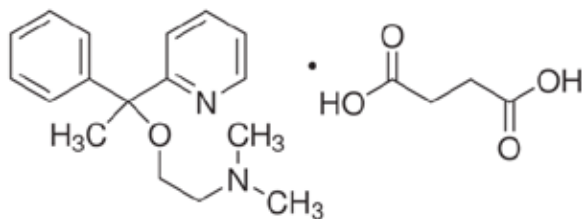
Диапазон определяемых содержаний доксиламина сукцината составляет 18,0–36,0 мкг/мл, что соответствует степени высвобождения из таблеток 60–120%. Методика обладает удовлетворительной специфичностью: величина аналитического сигнала компонентов матрицы не превышает 2% аналитического сигнала, соответствующего степени высвобождения 60%. Относительное стандартное отклонение результатов количественного определения доксиламина сукцината находится в пределах 0,33–1,57%. Открываемость – в пределах 99,0–101,2%.

Исследуемые растворы стабильны не менее 3 часов, после прибавления 4М раствора кислоты хлористоводородной – не менее 30 минут. Методика использована при проведении исследования кинетики растворения лекарственного средства Сондокс таблетки 15 мг в сравнении с оригинальным лекарственным средством Донормил.

Ключевые слова: доксиламина сукцинат (ДС), производная спектрофотометрия, валидация, тест «растворение».

ВВЕДЕНИЕ

Доксиламина сукцинат – N,N-диметил-1-(1-фенил-1-(пиридин-2-ил)этокси)этанамин сукцинат – применяется при расстройствах сна [1].



Количественное определение доксиламина сукцината в лекарственных средствах проводят методом ВЭЖХ [2], спек-

трофотометрическим в УФ-области, экстракционно-фотометрическим по реакции с метиловым оранжевым [3] и другими методами. При исследовании растворения твердых лекарственных форм необходимо проведение анализа значительного количества образцов, поэтому методика количественного определения аналита в среде растворения должна быть экспрессной. Спектрофотометрический метод является достаточно экспрессным, но вспомогательные вещества, входящие в состав таблеток, оказывают значительное влияние на результаты количественного определения этим методом. Одним из вариантов спектрофотометрического метода, позволяющего исключить влияние компонентов